

© ПАШИНСКАЯ Е.С., БЕКИШ В.Я., 2011

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЙ, ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ И ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ТРИХИНЕЛЛЕЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИИ ХОЗЯИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ПАШИНСКАЯ Е.С., БЕКИШ В.Я.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра медицинской биологии и общей генетики

Резюме. Целью исследования было разработать эффективный способ защиты генома хозяина и его эмбрионов при применении специфической, патогенетической и антиоксидантной терапии экспериментального трихинеллеза при беременности крыс. Установлено, что использование альбендазола либо мебендазола для терапии трихинеллеза у беременных самок крыс не снижает генотоксических и цитотоксических эффектов в клетках костного мозга и эмбрионов. Наблюдается рост основного показателя генотоксичности («момента хвоста») – в 55-63 раза, процента апоптотических клеток в 10,3-10,6 раза в сравнении с интактным контролем. Терапия альбендазолом или мебендазолом в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном снижает генотоксический и цитотоксический эффекты инвазии в соматических и эмбриональных клетках хозяина до контрольных показателей и является эффективным способом защиты генома животных.

Введение одного из антигельминтиков неинвазированным самкам крыс с 16-го по 18-ый дни беременности не приводит к увеличению показателей эмбриотоксичности. Предимплантационная гибель и постимплантационная смертность не превышают контрольный уровень. При лечении экспериментального трихинеллеза альбендазолом или мебендазолом наблюдается достоверное повышение предимплантационной гибели до 21,9-33,3% и постимплантационной гибели эмбрионов до 26,9-50,1% в сравнении с группами интактного контроля и «чистой инвазии». Применение одного из антигельминтиков (альбендазол или мебендазол) в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов антиоксидантного характера не показало достоверных отличий уровней предимплантационной и постимплантационной гибели от данных интактного контроля.

Ключевые слова: трихинеллез, комбинированная терапия, генотоксическое, цитотоксическое, эмбриотоксическое воздействия.

Abstract. The aim of the study was to develop an effective way of genome protection of the host and its embryos on application of specific, pathogenetic and antioxidant therapy of experimental trichinellosis in pregnancy of rats. It has been established that the use of albendazole or mebendazole for trichinellosis therapy in pregnant females of rats does not reduce genotoxic and cytotoxic effects in the cells of bone marrow and their embryos. 55-63 times increase of the main index of genotoxicity («tail moment»), 10,3-10,6 times increase in the percentage of apoptotic cells in comparison with the intact control are observed. Therapy with albendazole or mebendazole in combination with ibuprofen, phenicarole and vitamin complex with selenium reduces genotoxic and cytotoxic effects of invasion in somatic and embryonic cells of the host up to control indices and is an effective way of genome protection of animals.

Injection of one of helminthicides to noninvaded females of rats from the 16th to the 18th days of pregnancy does not lead to the increase of embryotoxicity indices. Preimplantation death and postimplantation mortality do not exceed the control level. In treatment of experimental trichinellosis with albendazole or mebendazole the reliable increase in preimplantation death up to 21,9% - 33,3% and postimplantation death of embryos up to 26,9%-50,1% in comparison with the groups of intact control and «pure invasion» is observed. The application of one of helminthicides (albendazole or mebendazole) in combination with ibuprofen, phenicarole and vitamin complex of antioxidant character has not shown any reliable differences of the levels of preimplantation and postimplantation death from the data of the intact control.

В настоящее время известно около 300 видов гельминтов, которые могут вызывать заболевания у человека. По данным ВОЗ, паразитарными болезнями в мире поражено более 4,5 миллиардов людей, причем на долю гельминтозов приходится 99% всех паразитозов. Инвазионные заболевания могут способствовать развитию тяжелых осложнений, иногда с летальным исходом. В наибольшей степени патогенное влияние паразитарных заболеваний отражается на детях и беременных женщинах.

Большое внимание в работах последних 10 лет уделялось оценке влияния паразитозов на особенности клинического течения беременности. Показано, что среди женщин с патологическим течением беременности инвазированность в 2-2,5 раза превышает инвазированность женщин с нормальным протеканием беременности и родов. У большинства беременных с гельминтозами возникает симптомокомплекс, сходный с ранним токсикозом беременных, а именно отмечаются более частые жалобы на головные боли, головокружения, слабость, нарушения сна, симптомы нарушения функций ЖКТ, устойчивая артериальная гипотония на протяжении всей беременности. Для инвазированных женщин характерно наличие гипохромной анемии и частых кровотечений неясной этиологии [1].

Трихинеллез – опасная инвазионная болезнь человека, вызванная паразитированием нематод. Для Республики Беларусь в большей степени характерно распространение вида *Trichinella spiralis*. В настоящее время паразитарные заболевания признаны общегосударственной проблемой, что обусловлено их повсеместным распространением и отрицательным воздействием на здоровье населения, приводящим к значительным экономическим потерям [11]. По данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», за последние 6 лет на эндемичной по трихинеллезу территории (Бела-

русь) только по одной Гродненской области отмечено 14 семейно-групповых вспышек трихинеллеза. В 77% случаев наблюдалась легкая форма болезни, 65 – средняя, 9 – тяжелая с летальным исходом.

Нами было установлено, что личинки *T. spiralis* обладают генотоксическим, цитотоксическим и эмбриотоксическим эффектами на клетки костного мозга самок мышевидных грызунов и их эмбрионов как при заражении после наступления беременности, так и при внутрибрюшинном введении белкового секреторно-эксcretорно-соматического продукта паразита на различных сроках беременности самок крыс [7, 8]. Высокий уровень эндогенной интоксикации приводит к снижению иммунологической реактивности организма и несостоятельности иммунной системы, что, в свою очередь, способствует тяжелому течению заболевания и снижает качество проводимого лечения. В настоящее время весьма сложно подобрать эффективный препарат для дегельминтизации, который бы не оказывал негативного воздействия на течение беременности и развитие плода.

Цель – разработать эффективный способ защиты генома хозяина и его эмбрионов при применении специфической, патогенетической и антиоксидантной терапии экспериментального трихинеллеза при беременности животных.

Методы

Исследования проводились на 160 самках и 53 самцах белых беспородных крыс массой 250 г в возрасте 3-х месяцев. Скрещивание животных проводили в течение 24-х часов в соотношении 3 самки к 1 самцу в стандартных условиях вивария. Наступление беременности определяли по наличию сперматозоидов в мазке из влагалища и гиперемии наружных половых органов самок. Беременных крыс разделили на 16 групп по 10 животных в каждой для проведения двух серий опыта. Получение культуры личинок *T. spiralis* и заражение животных проводили по методу О.-Я.Л. Бекиша и соавт. [3].

Для проведения терапии эксперимен-

тального трихинеллеза были использованы следующие лекарственные средства: мебендазол (Mebendazole) производства «Holden Medical B.V.» (Нидерланды) в таблетках по 100 мг; альбендазол (Helmadol) производства «E.I.P.I.CO.» (Египет) в таблетках по 200 мг; ибупрофен (Ибуфен) фирмы «Terpol PS S. A.» (Польша) в 2% суспензии; фенкарол производства «Олайнфарм» (Латвия) в таблетках по 25 мг; антиоксидантный комплекс «АОК - Se» фирмы УП «Минскинтеркапс» (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 0,03 мг селена. При проведении терапии использовались следующие дозировки препаратов: альбендазол – трехкратно в дозе 15 мг/кг; мебендазол – трехкратно в дозе 75 мг/кг; ибупрофен – трехкратно в дозе 30 мг/кг; фенкарол – трехкратно в дозе 0,5 мг/кг; витамины трехкратно в дозировках β -каротина – 6 мг/кг, токоферола ацетата – 80 мг/кг, аскорбиновой кислоты – 200 мг/кг, Se – 20 мкг/кг. Лекарственные средства разводили до нужной концентрации в 2% крахмальном геле и вводили животным внутрижелудочно при помощи туберкулинового шприца.

В первой серии опыта использовали самок крыс 1-ой, 2-ой, 3-ей, 4-ой, 5-ой групп – контроля на введение препаратов. Животным 1-ой группы (интактный контроль) вводили трехкратно внутрижелудочно 0,2 мл 2% крахмального геля, 2-ой группы – альбендазол, 3-ей группы – мебендазол, животным 4-ой и 5-ой групп вводили трехкратно один из антигельминтиков в сочетании с трехкратным введением ибупрофена, фенкарола и комплекса витаминов с Se с первого дня беременности.

Вторую серию опыта проводили на самках крыс 6-ой – 16-ой групп. Всех животных заражали культурой личинок *T. spiralis* в дозе 15 личинок на 1 г массы тела животного с первого дня беременности. Далее проводили терапию экспериментального трихинеллеза с 16-го по 18-ый дни беременности следующим образом: 6-ая группа терапию не получала (чистая инвазия); 7-ой группе вводили перорально альбендазол; 8-ой – мебендазол; 9-ой и 10-ой – один из антигельминтиков с фенкаролом; 11-ой – альбендазол с ибупрофеном; 12-ой –

мебендазол с ибупрофеном; 13-ой – альбендазол с ибупрофеном и фенкаролом; 14-ой – мебендазол с ибупрофеном и фенкаролом; 15-ой – альбендазол с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с Se; 16-ой – мебендазол с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с Se.

Эмбриотоксические изменения определяли с учетом рекомендаций Б.И. Любимова и соавт. [5], Р.У. Хабриева и соавт. [10] по экспериментальному (доклиническому) изучению репродуктивной токсичности новых фармакологических веществ. После выделения маток у беременных самок определяли количество желтых тел, мест имплантации, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций. Применяли бинокулярную лупу МБС 10 и электронные весы Adventurer Pro AV264 с погрешностью измерения в 0,0001 г. Основными показателями эмбриотоксичности считали предимплантационную смертность (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке) и постимплантационную гибель (разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов).

Для изучения генотоксических и цитотоксических эффектов при комбинированной терапии экспериментального трихинеллеза в соматических клетках самок и их эмбрионов применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток (метод «ДНК-комет») по N.P. Singh et al. (1988) в нашей модификации [6, 9]. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы «CASP v. 1.2.2». В микропрепаратах подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: «длина хвоста кометы» в пикселях; процент ДНК в «хвосте кометы»; «момент хвоста», вычисленный программой из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте кометы». Для оценки цитотоксического воздействия в 100 случайно выбранных клетках костного мозга и эмбрионов определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой разбросанный во все стороны «хвост кометы». Резуль-

таты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента. Для оценки эффективности терапии данные у инвазированных самок и их эмбрионов сравнивались с показателями интактного контроля и данными чистой инвазии.

Результаты

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга самок крыс и их эмбрионов, пред- и постимплантационная гибель последних при комбинированной терапии трихинеллеза приведены на рисунках 1-3.

Введение альбендазола или мебендазола как в отдельности, так и в сочетании с

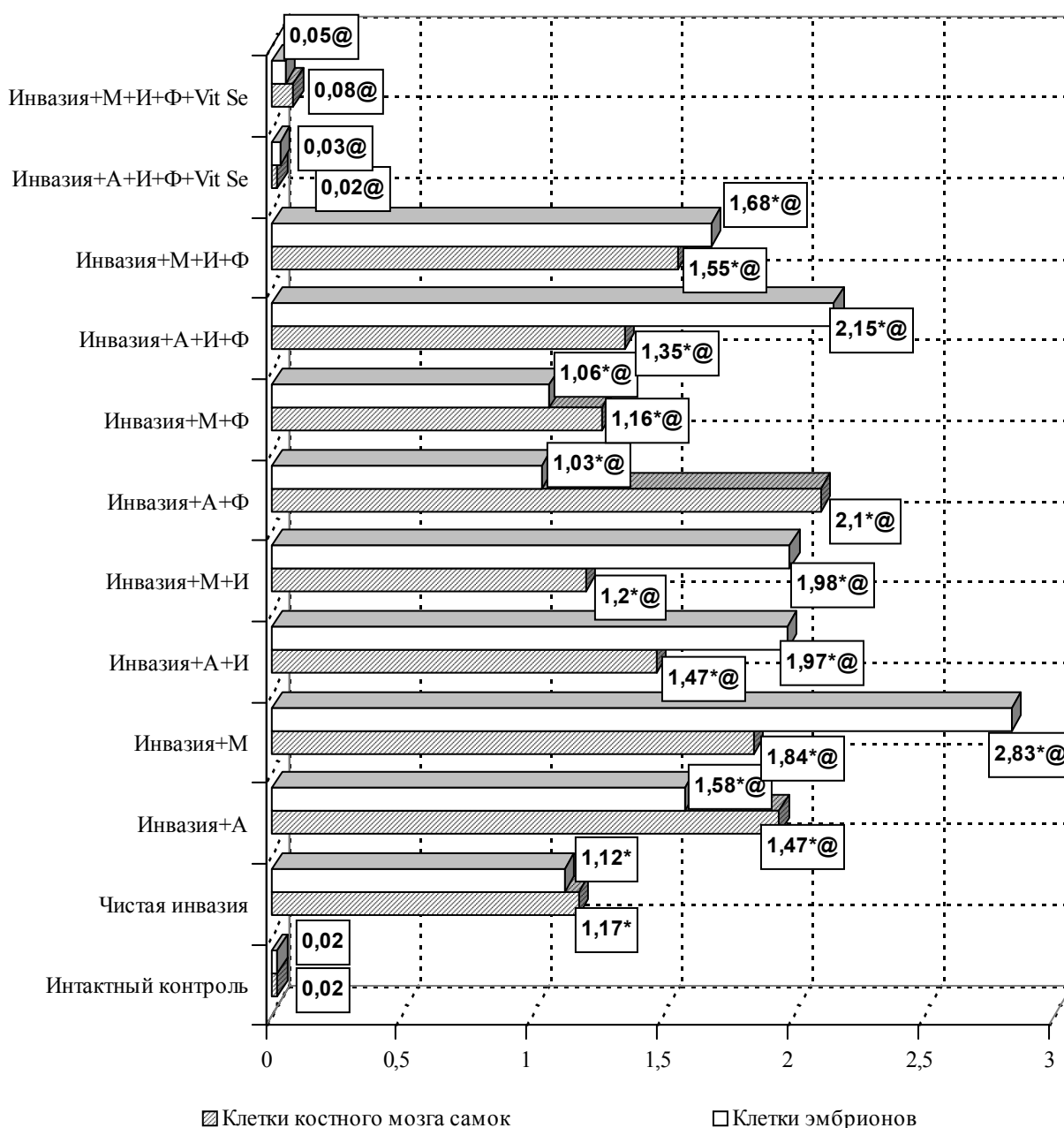


Рис. 1. «Момент хвоста» клеток костного мозга самок крыс и их эмбрионов при комбинированной терапии экспериментального трихинеллеза: * - достоверные отличия от данных интактного контроля, @ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$; А – альбендазол, М – мебендазол, И – ибупрофен, Ф – фенкарал, Vit Se – комплекс витаминов С, Е, β -каротин с селеном.

ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном неинвазированным беременным крысам не показало достоверных отличий показателей гено- и цитотоксичности в клетках костного мозга самок крыс и их эмбрионов от результатов интактного контроля.

При сравнении результатов зараженных нелеченных животных с данными группы

интактного контроля было установлено достоверное повышение всех показателей гено- и цитотоксичности, что согласовалось с результатами проведенных нами ранее исследований [7]. Так, в клетках костного мозга самок крыс «момент хвоста» увеличился в 58,5 раза (рис. 1), процент апоптотических клеток в 10,7 раза (рис. 2) по отношению к данным интактного контроля.

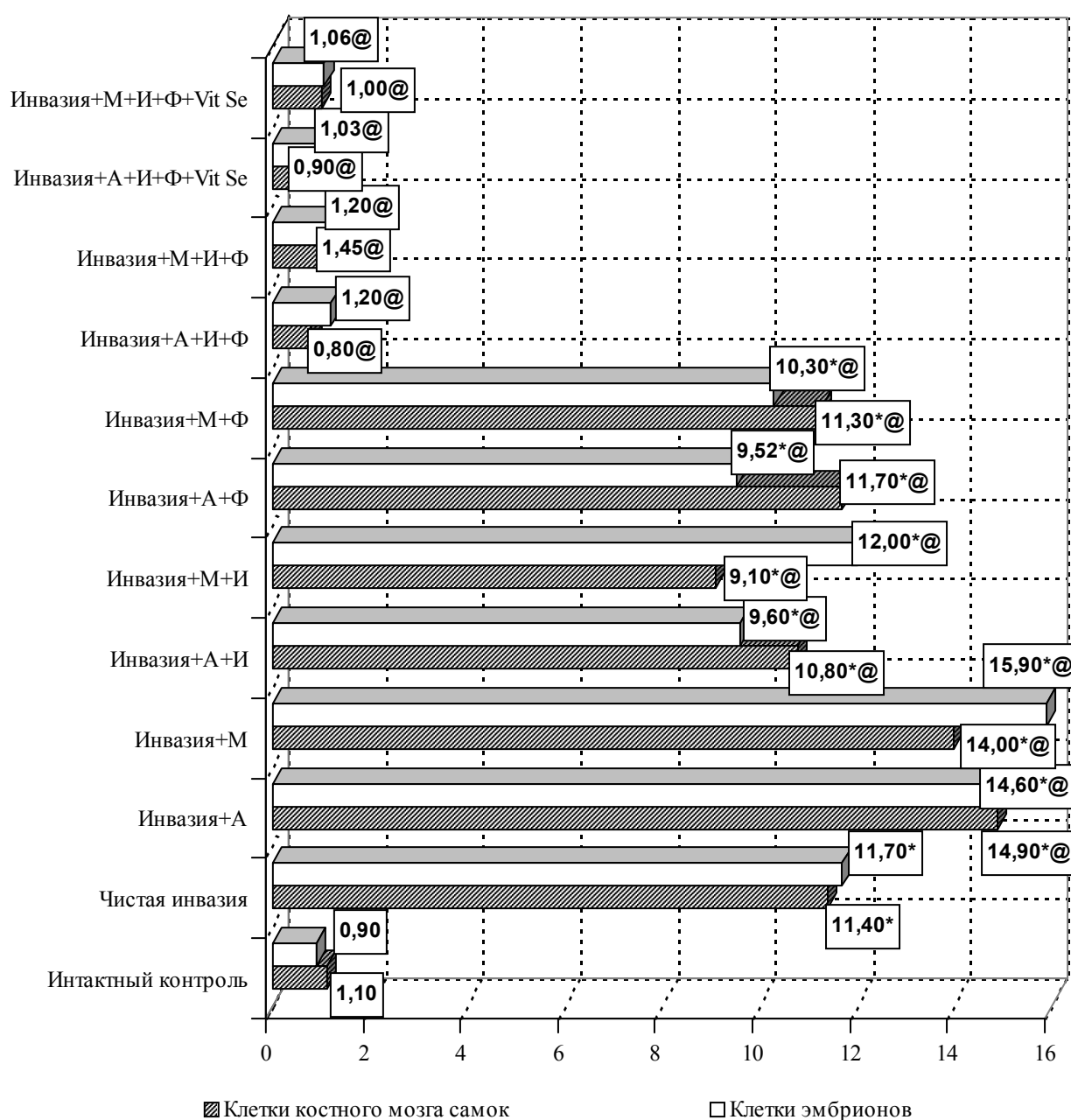


Рис. 2. Проценты апоптотических клеток костного мозга самок крыс и их эмбрионов при комбинированной терапии экспериментального трихинеллеза: * - достоверные отличия от данных интактного контроля, @- от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$; А – альбендазол, М – мебендазол, И – ибупрофен, Ф – фенкарол, Vit Se – комплекс витаминов С, Е, β -каротин с селеном.

Терапия зараженных личинками трихинелл беременных самок крыс мебендазолом или альбендазолом в течение трех дней показала рост «момента хвоста» – в 92-97 раз, процента апоптотических клеток в 12,7-13,6 раза в костном мозге животных по сравнению с данными интактного контроля. При сравнении данных инвазированных пролеченных одним антигельминтиком с результатами группы зараженных нелеченных животных выяснено, что клетках костного мозга «момент хвоста» увеличился в 1,6-1,7 раза, процент апоптотических клеток в 1,2-1,3 раза.

В клетках костного мозга инвазированных животных, получавших один из антигельминтиков в сочетании с ибупрофеном, наблюдалось достоверное повышение «момента хвоста» – в 60-74 раза, процента апоптотических клеток в 8,3-9,8 раза по отношению к результатам интактного контроля. Сравнение данных инвазированных пролеченных антигельминтиком и ибупрофеном крыс с показателями группы беременных самок, зараженных с 1-го дня беременности, но не получавших терапии, показало в клетках костного мозга рост «момента хвоста» – в 1,3-1,7 раза и снижение процента апоптотических клеток в 1,2-1,3 раза по отношению к группе «чистая инвазия».

Оценка результатов групп инвазированных беременных крыс, получавших альбендазол или мебендазол в сочетании с фенкаролом, показала, что в клетках костного мозга наблюдается рост «момента хвоста» – в 55-63 раза, процента апоптотических клеток в 10,6-10,3 раза в сравнении с интактным контролем. Так же выяснено, что соответственно данным группы «чистая инвазия» «момент хвоста» в клетках костного мозга этой группы достоверно повысился в 1,1-1,3 раза, показатель процента апоптотических клеток в 1,2-1,4 раза.

Сочетание одного из антигельминтиков с ибупрофеном и фенкаролом так же показало сходные с предыдущей группой результаты. Все показатели генотоксичности превышали показатели самок как интактного контроля, так и не прошедших терапию инвазированных самок крыс. Но наблюдалось достоверное снижение процента апоптотических клеток в 7,9-

14,3 раза, что является основным показателем уменьшения цитотоксичности.

Лучший результат лечения беременных самок крыс, зараженных личинками трихинелл, был достигнут при использовании сочетанной терапии альбендазолом или мебендазолом с ибупрофеном, фенкаролом и витаминами с селеном. Это подтверждается снижением всех показателей гено- и цитотоксичности в клетках костного мозга самок крыс до уровня интактного контроля.

Результаты исследования клеток эмбрионов от неинвазированных самок показали, что при применении одного из антигельминтиков или сочетания их с ибупрофеном, фенкаролом и витаминами с селеном нет достоверных отличий показателей гено- и цитотоксичности от группы интактного контроля.

Анализ результатов исследования эмбриональных клеток зараженных самок крыс, которым вводили альбендазол или мебендазол, показал, что «момент хвоста» превысил уровень интактного контроля в 79-141,5 раза, процент апоптотических клеток в 16,2-17,7 раза (рис. 1, 2). При сравнении с данными группы «чистая инвазия» выяснено, что «момент хвоста» эмбриональных клеток увеличился в 1,4-1,8 раза, процент апоптотических клеток в 1,2-1,4 раза.

В клетках эмбрионов животных, зараженных личинками трихинелл и получавших один из антигельминтиков и ибупрофен, «момент хвоста» увеличился в 98,5-99,5 раза, процент апоптотических клеток в 10,7-13,3 раза по сравнению с интактным контролем. Однако наблюдалась разница в проценте апоптотических клеток между опытной группой и самками группы «чистая инвазия» в сторону снижения.

Оценка результатов эмбрионов от группы крыс, которые получали альбендазол или мебендазол и фенкарол, показала рост всех показателей генотоксичности и цитотоксичности по отношению к интактному контролю. Однако наблюдалось небольшое снижение этих характеристик при сравнении с данными группы «чистая инвазия».

Применение одного из антигельминтиков, фенкарола и ибупрофена так же не приве-

ло к уменьшению «момента хвоста» клеток эмбрионов по сравнению с интактным контролем. Наблюдалось снижение только процента апоптотических клеток до уровня интактного контроля.

Сочетанная терапия альбендазолом или мебендазолом с ибупрофеном, фенкаролом и витаминным комплексом с селеном показала

наилучший результат. Все показатели гено- и цитотоксичности в эмбриональных клетках снизились до уровня интактного контроля.

В группе самок крыс интактного контроля показатель предимплантационной гибели составил 0%, постимплантационной смертности – 2% (рис. 3). У самок, инвазированных личинками трихинелл, но не получивших терапию, пре-

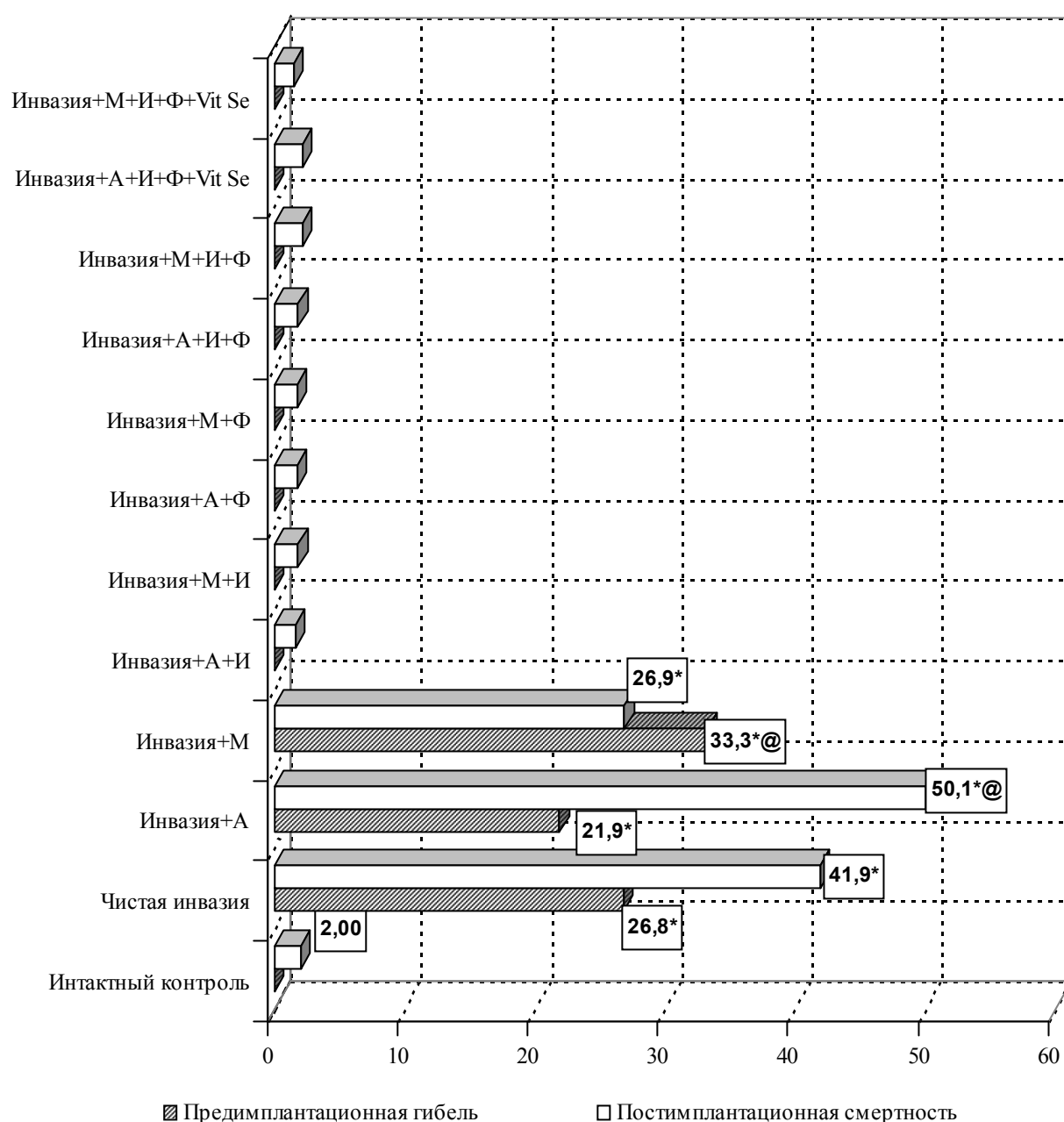


Рис. 3. Показатели пред- и постимплантационной гибели эмбрионов крыс в % при комбинированной терапии экспериментального трихинеллеза: * - достоверные отличия от данных интактного контроля, [@] - от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$; А – альбендазол, М – мебендазол, И – ибупрофен, Ф – фенкарол, Vit Se – комплекс витаминов С, Е, β -каротин с селеном.

диплантационная гибель составила 26,8%, а постимплантационная смертность – 41,9%, что достоверно превышало данные интактного контроля и согласовалось с результатами проведенных нами ранее исследований [8].

Применение терапии альбендазолом либо мебендазолом показало увеличение всех показателей эмбриотоксичности по сравнению с интактным контролем. Предимплантационная гибель составила 21,9-33,3%, а постимплантационная – 13,45-50,1%.

При сравнении полученных данных по эмбриотоксичности при применении альбендазола с результатами группы «чистая инвазия» выяснено, что уровень предимплантационной гибели снизился в 1,2 раза, а постимплантационная смертность увеличилась в 1,2 раза. Введение мебендазола дало обратный результат: наблюдалось повышение предимплантационной гибели и снижение постимплантационной гибели в 1,6 раза соответственно.

Применение одного из противопаразитарных средств для трехкратной терапии экспериментального трихинеллеза беременных самок крыс как при совместном введении с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном, так и с одним из вышеперечисленных компонентов показало достоверные отличия всех показателей эмбриотоксичности только от группы «чистая инвазия». Сравнение с показателями интактного контроля никаких различий не выявило.

Обсуждение

Таким образом, по результатам проведенного исследования клеток костного мозга и эмбриональных клеток самок методом «ДНК-комет» можно отметить, что применение альбендазола или мебендазола в отдельности либо сочетанного введения с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном к незараженным беременным крысам не показало достоверных отличий показателей гено- и цитотоксичности от результатов интактного контроля.

При использовании для трехкратной терапии экспериментального трихинеллеза беременных крыс одного антигельминтика выяснено, что все показатели генотоксичности и

цитотоксичности в клетках костного мозга и эмбрионов самок превысили не только результаты интактного контроля, но и данные «чистой инвазии». Это можно объяснить массовой гибелью паразитов. Как известно, личинки трихинелл в течение всего жизненного цикла выделяют метаболиты, которые вызывают патологические изменения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях, а массовая гибель паразита усугубляет и без того негативное воздействие трихинелл на организм хозяина [2].

Применение альбендазола или мебендазола с ибупрофеном также не привело к достоверному снижению «момента хвоста» ни в клетках костного мозга, ни в эмбриональных клетках. Наблюдалось лишь уменьшение процента апоптотических клеток в костном мозге крыс и их эмбрионах только по сравнению с группой «чистая инвазия».

Введение одного из антигельминтиков в сочетании с фенкаролом не дало положительных результатов. Все показатели гено- и цитотоксического воздействия на клетки костного мозга и эмбрионов были выше результатов контрольной группы и группы самок, инвазированных личинками трихинелл, но не получавших терапии.

Сочетание альбендазола или мебендазола с ибупрофеном, фенкаролом уменьшило процент апоптотических клеток до показателей интактного контроля. Это объясняется противовоспалительным эффектом ибупрофена, который улучшает микроциркуляцию сосудов, снижает высвобождение из клеток медиаторов воспаления и подавляет энергообеспечение воспалительного процесса. Фенкарол, в свою очередь, снижает содержание гистамина в тканях, что уменьшает воздействие гистамина на органы и ткани. Но остальные показатели резко отличались как от «чистой инвазии», так и от интактного контроля в сторону увеличения.

Терапия экспериментального трихинеллеза одним из противопаразитарных средств с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном показала наилучший результат. Все показатели гено- и цитотоксичности достигли уровня интактного контроля. Этот эффект обусловлен сочетанным действием ибупрофена как противовоспалительного пре-

парата, фенкарола как антигистаминного вещества с комплексом витаминов с микроэлементами, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов. Бета-каротин - предшественник витамина А. Обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием за счет способности связывать активный кислород и, таким образом, защищать клеточные структуры от разрушения свободными радикалами, образующимися в большом количестве при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды или при развитии патологических процессов в организме; α -токоферола ацетат (витамин Е) обладает антиоксидантными свойствами, ингибирует окисление жиров в организме и образование перекисей, стабилизируя прочность двойных связей в ненасыщенных жирных кислотах. Нормализует структуру и функцию мембран эритроцитов. Токоферол участвует в биосинтезе коллагена, белков, активирует пролиферацию клеток, функцию тканевого дыхания и других важнейших процессов клеточного метаболизма [4].

Кислота аскорбиновая (витамин С) играет важную роль в регулировании окислительно-восстановительных процессов в организме, активирует углеводный и белковый обмен, увеличивает метаболизм холестерина, повышает свертываемость крови, усиливает регенерацию тканей; участвует в синтезе стероидных гормонов, повышает адаптационные возможности организма и усиливает его сопротивляемость к инфекциям [4].

Селен замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Является существенной частью ферментной системы глутатионпероксидазы, влияет на активность фермента. Глутатионпероксидаза защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, которые образуются как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов [4].

Анализ уровней эмбриотоксичности показал, что введение антигельминтиков как

в отдельности, так и в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и витаминным комплексом с селеном неинвазированным беременным животным не приводит к достоверным изменениям по сравнению с интактным контролем. Это согласуется с результатами, полученными de Silva NR et al. [12, 13], по данным которых степень врожденных дефектов, мертворождения, перинатальной смертности при применении мебендазола у беременных женщин не превысила контрольные показатели.

В свою очередь, применение для терапии альбендазола привело к увеличению предимплантационной гибели (21,9%) и постимплантационной смертности (в 25 раз-50,1%) в сравнении не только с интактным контролем, но и с группой «чистой инвазии».

Трехкратная терапия мебендазолом зараженных беременных самок крыс также показала увеличение показателей эмбриотоксичности. Было отмечено, что предимплантационная гибель превысила уровень, который выявлен при применении альбендазола (33,3%), но постимплантационная смертность была немногим ниже – 26,9%. Все данные достоверно превышали уровни группы интактного контроля и «чистой инвазии».

При введении сочетаний антигельминтика с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном никаких отличий уровней эмбриотоксичности от животных группы интактного контроля не выявлено.

Заключение

1. Пероральное введение как одного из антигельминтика в отдельности, так и в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с 16-го по 18-ый дни беременности неинвазированным самкам не показало достоверного повышения показателей гено- и цитотоксичности в клетках костного мозга самок и их эмбрионов, а также роста предимплантационной гибели и постимплантационной смертности по сравнению с данными интактного контроля.

2. Трехкратное применение альбендазола либо мебендазола для терапии трихинеллеза у беременных самок крыс не снижает ге-

нотоксических и цитотоксических эффектов инвазии в клетках костного мозга и эмбрионов, а также приводит к достоверному повышению как пред- так и постимплантационной гибели эмбрионов в сравнении с группами интактного контроля и зараженных нелеченных животных.

3. Лечение трихинеллеза одним из антигельминтиков в сочетании с фенкаролом не снижает показатели гено- и цитотоксического воздействия паразитов на клетки костного мозга и эмбрионов, которые превышают результаты группы интактного контроля и группы самок, инвазированных личинками трихинелл, но не получавших терапии.

4. Терапия одним из антигельминтиков в сочетании с ибупрофеном приводит к достоверному снижению показателей цитотоксичности в клетках костного мозга крыс и их эмбрионов до уровня интактного контроля, но не уменьшает рост щелочно-лабильных сайтов, одноцепочечных разрывов ядерной ДНК, что является показателем возрастания гено-токсического эффекта инвазии.

5. Применение одного из антигельминтиков (альбендазол или мебендазол) в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов антиоксидантного характера не показала достоверных отличий уровней предимплантационной и постимплантационной гибели от контрольного уровня.

6. Терапия альбендазолом или мебендазолом в сочетании с ибупрофеном, фенкаролом и комплексом витаминов с селеном снижает гено- и цитотоксический эффект в соматических и эмбриональных клетках хозяина до показателей интактного контроля и является эффективным способом защиты соматических клеток костного мозга и эмбриональных клеток инвазированных трихинеллами беременных крыс.

Литература

1. Клинико-иммунологические особенности течения беременности на фоне распространенных нематодозов и лямблиоза / З.Ш. Азамова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, вып. 3. – С. 113–122.
2. Бекиш, В.Я. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников мышей при экспериментальном трихинеллезе / В.Я. Бекиш, А.Д. Дурнев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 320–323.
3. Бекиш, О.-Я.Л. Экспериментальный трихинеллез: методы воспроизведения модели / О.-Я.Л. Бекиш, И.И. Бурак, Н.Н. Острейко // Реферат в МРЖ. – 1982. – № 12, Т. 3, публ. 3637.
4. Дурнев, А.Д. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий / А.Д. Дурнев, С.Б. Середин. – М.: Медицина. – 1998. – 328 с.
5. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ / Б.И. Любимов [и др.] // Ведомости Фармаколог. комитета. – М., 1998. – №1. – 20 с.
6. Применение щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в эмбриональных тканях мышей / Е.С. Пашинская [и др.] // Достижения фундам., клин. медицины и фармации: материалы 62 науч. сессии ВГМУ. – 2007. – Витебск: ВГМУ. – С. 163–165.
7. Воздействие трихинеллезной инвазии на геном хозяйина при беременности / Е.С. Пашинская [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 144–152.
8. Пашинская, Е.С. Влияние белкового секреторно-эксcretорно-соматического продукта личинок трихинелл на соматические клетки самок крыс и их эмбрионы на стадиях раннего органогенеза при сенсibilизации / Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин, В.Я. Бекиш // Теория и практика борьбы с паразитарными заболеваниями: материалы докл. науч. конф. – М., – 2010. – Вып. 11. – С. 353–356.
9. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: Метод. рек. утв. РАМН и РАСН. / А.Д. Дурнев [и др.], – М., 2006. – 27 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев и [и др.]. – // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
11. Черепанов, А.А. Профилактика социально опасных болезней в системе экологических мероприятий / А.А. Черепанов, Н.Л. Новиков // Труды Всерос. интa гельминтологии им. К.И. Скрябина. – М., 2003. – Т. 39. – С. 567.
12. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome / N.R. de Silva [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9159. – P. 1145–1149.
13. Torlesse, H. Albendazole therapy and reduced decline in haemoglobin concentration during pregnancy (Sierra Leone) / H. Torlesse, M. Hodges // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2001. – Vol. 95. – Is. 2. – P. 195–201.

Поступила 24.01.2011 г.

Принята в печать 03.06.2011 г.